

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/001801

International filing date: 08 February 2005 (08.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-032329
Filing date: 09 February 2004 (09.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 21 April 2005 (21.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

31.03.2005

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 2 月 9 日
Date of Application:

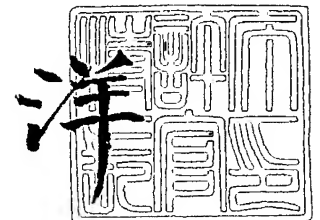
出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 0 3 2 3 2 9
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 4 - 0 3 2 3 2 9]

出 願 人 グレラン製薬株式会社
Applicant(s):

2 0 0 5 年 3 月 2 3 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特 2 0 0 5 - 3 0 2 5 4 1 2

【書類名】 特許願
【整理番号】 P00000449
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 31/70
A61K 31/216
A61P 3/10

【発明者】
【住所又は居所】 東京都羽村市栄町 3 - 4 - 3 グレランリサーチセンター内
【氏名】 金澤 一

【発明者】
【住所又は居所】 東京都羽村市栄町 3 - 4 - 3 グレランリサーチセンター内
【氏名】 石谷 幸喜

【発明者】
【住所又は居所】 東京都羽村市栄町 3 - 4 - 3 グレランリサーチセンター内
【氏名】 須藤 勝一

【発明者】
【住所又は居所】 東京都羽村市栄町 3 - 4 - 3 グレランリサーチセンター内
【氏名】 谷森 直人

【特許出願人】
【識別番号】 000105121
【氏名又は名称】 グレラン製薬株式会社
【代表者】 野口 尚志

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 005393
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

活性成分として、a) フィブラート系化合物またはスタチン系化合物から選択される高脂血症治療剤とb) α -グルコシダーゼ阻害薬とを組み合わせる医薬。

【請求項 2】

フィブラート系化合物がフェノフィブラート、ベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、フェノフィブリン酸またはゲムフィプロジルからなる群から選択される請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 3】

フィブラート系化合物がフェノフィブラートまたはベザフィブラートである請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 4】

スタチン系化合物がプラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロバスタチン、セリバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンまたはそれらの塩からなる群から選択される請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 5】

スタチン系化合物がプラバスタチン、アトルバスタチンまたはそれらの塩である請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 6】

α -グルコシダーゼ阻害薬がボグリボース、アカルボース、ミグリトールまたはエミグリテートからなる群から選択される請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 7】

α -グルコシダーゼ阻害薬がボグリボースまたはアカルボースである請求項 1 に記載の医薬。

【請求項 8】

活性成分として、フェノフィブラートとボグリボースとを組み合わせる医薬。

【請求項 9】

メタボリックシンドロームの予防・治療剤である請求項 1 または 8 に記載の医薬。

【請求項 10】

高脂血症、糖尿病、糖尿病合併症、糖尿病の食後過血糖症状、耐糖能不全 (IGT)、高血圧症、高インスリン血症、高アンモニウム血症、肥満、脂肪肝または肝炎の予防・治療剤である請求項 1 または 8 に記載の医薬。

【請求項 11】

高脂血症の予防・治療剤である請求項 1 または 8 に記載の医薬。

【請求項 12】

糖尿病、糖尿病合併症または糖尿病の食後過血糖症状の予防・治療剤である請求項 1 または 8 に記載の医薬。

【請求項 13】

活性成分として、フィブラート系化合物またはスタチン系化合物から選択される高脂血症治療剤と組み合わせる用いられるメタボリックシンドローム、高脂血症、糖尿病、糖尿病合併症または糖尿病の食後過血糖症状の予防・治療剤製造のための α -グルコシダーゼ阻害薬の使用。

【請求項 14】

メタボリックシンドローム、高脂血症、糖尿病、糖尿病合併症または糖尿病の食後過血糖症状患者に、活性成分として、有効量のフィブラート系化合物またはスタチン系化合物から選択される高脂血症治療剤と α -グルコシダーゼ阻害薬を投与することを特徴とする、該活性成分の副作用低減効果を有する医薬。

【請求項 15】

メタボリックシンドローム、高脂血症、糖尿病、糖尿病合併症または糖尿病の食後過血糖症状患者に、活性成分として、有効量のフィブラート系化合物またはスタチン系化合物か

ら選択される高脂血症治療剤と α -グルコシダーゼ阻害薬を投与することを特徴とする、
該活性成分の投与量低減効果を有する医薬。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 併用医薬

【技術分野】

【0001】

本発明は、活性成分としてフィブラート系化合物またはスタチン系化合物から選択される高脂血症治療剤と α -グルコシダーゼ阻害薬とを組み合わせたり、メタボリックシンドローム、高脂血症、糖尿病、糖尿病合併症等の予防・治療剤として有用な医薬に関する。

【背景技術】

【0002】

フィブラート系化合物は、肝臓でのトリグセリド合成ないし分泌を抑制することにより、低密度リポタンパク結合性コレステロールおよびトリグリセリドを低下させると同時に高密度リポタンパク結合性コレステロールを上昇させる作用を有する薬剤であり、高脂血症の予防・治療剤として広く知られている。

スタチン系化合物は、コレステロール生合成経路の律速酵素であるヒドロキシメチルグルタリルCoA (HMG-CoA) 還元酵素阻害剤を阻害することにより、コレステロールの合成を抑制する作用を有する薬剤であり、フィブラート系化合物と同様に高脂血症の予防・治療剤として広く知られている。

これまでフィブラート系化合物およびスタチン系化合物は、単独で用いるほか、様々な薬剤と組み合わせることが知られている。例えば、(1) フェノフィブラートおよびベザフィブラートと糖尿病治療剤として知られるメトホルミンを組み合わせたインスリン非依存性糖尿病による高血糖症を緩和するための医薬組成物（例えば、特許文献1参照。）、

(2) フェノフィブラート、ベザフィブラート、クリノフィブラート等とコレステリルエステル転送タンパク質阻害化合物を組み合わせた高脂血症、アテローム性動脈硬化症または高コレステロール血症治療剤（例えば、特許文献2参照。）、(3) フェノフィブラート、ベザフィブラート、クリノフィブラート等と回腸胆汁酸輸送阻害化合物を組み合わせた高脂血症、アテローム性動脈硬化症または高コレステロール血症治療剤（例えば、特許文献3参照。）、(4) ロバスタチン、セリバスタチン等と β 遮断薬を組み合わせたアテローム性動脈硬化症、高コレステロール血症および高リポタンパク質血症の予防・治療剤（例えば、特許文献4参照。）、(5) プラバスタチン、セリバスタチン等とインスリン抵抗性改善薬として知られているピオグリタゾン等を組み合わせることによる炎症性疾患の予防・治療剤として有用なTNF- α 抑制剤（例えば、特許文献5参照。）、(6) プラバスタチン、シンバスタチン等と高血圧治療剤であるアムロジピンを組み合わせた狭心症、アテローム硬化症または高血圧と高脂血症の合併症の治療剤（例えば、特許文献6参照。）が知られている。

【0003】

一方、 α -グルコシダーゼ阻害薬は、アミラーゼ、マルターゼ、 α -デキストリナーゼ、スクラーゼ等の消化酵素を阻害し、澱粉やショ糖の消化および吸収を遅らせる作用を有する薬剤であり、糖尿病等の予防・治療剤として広く知られている。

さらに、この糖尿病に罹患している患者の多くが、高脂血症、高血圧症等を併発しており、糖尿病自体の治療と共に、かかる合併症の治療も医学・薬学上の重要課題として残されている。

これまで α -グルコシダーゼ阻害薬は、単独で用いるほか、様々な薬剤と組み合わせることが知られている。例えば、(1) α -グルコシダーゼ阻害薬の一つであるアカルボースとリパーゼ阻害薬を組み合わせた肥満治療剤（例えば、特許文献7参照。）、(2) アカルボース、ボグリボースおよびミグリトールとインスリン感受性増強剤を組み合わせた糖尿病または糖尿病性合併症の予防・治療用医薬（例えば、特許文献8参照。）、(3) アカルボース、ボグリボース、ミグリトール等とデオキシフルクトサジンを組み合わせた2型糖尿病の予防・治療剤（例えば、特許文献9参照。）および(4) アカルボース、ボグリボース、ミグリトール等と非スルホニルウレア系インスリン分泌促進薬を組み合わせ

た糖尿病の予防・治療剤（例えば、特許文献10参照。）が知られている。

しかしながら、この α -グルコシダーゼ阻害薬と本発明のフィブレート系化合物またはスタチン系化合物との組み合わせた医薬に関しては知られていない。

【特許文献1】特表2002-502869号公報

【特許文献2】特表2002-533410号公報

【特許文献3】特表2002-533413号公報

【特許文献4】特表2003-528928号公報

【特許文献5】特開2001-294537号公報

【特許文献6】特開2001-514224号公報

【特許文献7】特許第2780932号公報

【特許文献8】特許第3148973号公報

【特許文献9】国際公開第01/47468号パンフレット

【特許文献10】特開2001-316293号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

メタボリックシンドローム、高脂血症、糖尿病、糖尿病合併症等の予防・治療効果に優れ、かつ副作用が低減されるなど、医薬として十分に優れた性質を有する医薬が望まれていた。

【課題を解決するための手段】

【0005】

そこで、本発明者らは、このようなメタボリックシンドローム、高脂血症、糖尿病、糖尿病合併症等に有用な医薬を見出すために、種々の物質について検討を重ね、活性成分（以下、「有効成分」ともいう）としてフィブレート系化合物またはスタチン系化合物と α -グルコシダーゼ阻害薬を組み合わせることで、通常の投与量もしくは少ない投与量で優れた治療効果を発揮し、かつ副作用の少ない組み合わせ医薬を見出し、さらに検討を重ね、本発明を完成した。このような組み合わせ医薬は、前述のように、これまで知られているフィブレート系化合物またはスタチン系化合物および α -グルコシダーゼ阻害薬と他の薬剤との組み合わせからは全く予想できないものである。

【発明の効果】

【0006】

本発明の組み合わせ医薬は、高脂血症治療剤として有用なフィブレート系化合物またはスタチン系化合物を、糖尿病、糖尿病合併症等の治療剤である α -グルコシダーゼ阻害薬と組み合わせることによって、対象疾患の治療効果を増強しつつ、人体への投与量を通常量もしくは減少させることで、副作用が少なく、安全性の高い医薬品を提供するという利点を有する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

本発明は、

- (1) 活性成分として、a) フィブレート系化合物またはスタチン系化合物から選択される高脂血症治療剤とb) α -グルコシダーゼ阻害薬とを組み合わせる医薬；
- (2) フィブレート系化合物がフェノフィブレート、ベザフィブレート、クリノフィブレート、クロフィブレート、フェノフィブリン酸またはゲムフィプロジルからなる群から選択される上記(1)に記載の医薬；
- (3) フィブレート系化合物がフェノフィブレートまたはベザフィブレートである上記(1)に記載の医薬；
- (4) スタチン系化合物がプラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロバスタチン、セリバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンまたはそれらの塩からなる群から選択される上記(1)に記載の医薬；
- (5) スタチン系化合物がプラバスタチン、アトルバスタチンまたはそれらの塩である上

記(1)に記載の医薬;

(6) α -グルコシダーゼ阻害薬がボグリボース、アカルボース、ミグリトールまたはエミグリテートからなる群から選択される上記(1)に記載の医薬;

(7) α -グルコシダーゼ阻害薬がボグリボースまたはアカルボースである上記(1)に記載の医薬;

(8) 活性成分として、フェノフィブラートとボグリボースとを組み合わせる医薬;

(9) メタボリックシンドロームの予防・治療剤である上記(1)または(8)に記載の医薬;

(10) 高脂血症、糖尿病、糖尿病合併症、糖尿病の食後過血糖症状、耐糖能不全(IGT)、高血圧症、高インスリン血症、高アンモニウム血症、肥満、脂肪肝または肝炎の予防・治療剤である上記(1)または(8)に記載の医薬;

(11) 高脂血症の予防・治療剤である上記(1)または(8)に記載の医薬;

(12) 糖尿病、糖尿病合併症または糖尿病の食後過血糖症状の予防・治療剤である上記(1)または(8)に記載の医薬;

(13) 活性成分として、フィブラート系化合物またはスタチン系化合物から選択される高脂血症治療剤と組み合わせる用いられるメタボリックシンドローム、高脂血症、糖尿病、糖尿病合併症または糖尿病の食後過血糖症状の予防・治療剤製造のための α -グルコシダーゼ阻害薬の使用。

(14) メタボリックシンドローム、高脂血症、糖尿病、糖尿病合併症または糖尿病の食後過血糖症状患者に、活性成分として、有効量のフィブラート系化合物またはスタチン系化合物から選択される高脂血症治療剤と α -グルコシダーゼ阻害薬を投与することを特徴とする、該活性成分の副作用低減効果を有する医薬;

(15) メタボリックシンドローム、高脂血症、糖尿病、糖尿病合併症または糖尿病の食後過血糖症状患者に、活性成分として、有効量のフィブラート系化合物またはスタチン系化合物から選択される高脂血症治療剤と α -グルコシダーゼ阻害薬を投与することを特徴とする、該活性成分の投与量低減効果を有する医薬を提供している。

【0008】

本発明に用いられるフィブラート系化合物は、肝臓でのトリグリセリド合成ないし分泌を抑制し、リポタンパク質リパーゼを活性化することなどにより、高脂血作用、特に血中トリグリセリドないしコレステロールを低下させる薬剤であればよく、例えば、フェノフィブラート、ベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、フェノフィブリン酸、ゲムフィプロジル等が挙げられ、特に、フェノフィブラート、ベザフィブラート等が好ましい。

【0009】

本発明に用いられるスタチン系化合物は、ヒドロキシメチルグルタリルCoA(HMG-CoA)還元酵素を阻害する薬剤であって、高脂血作用、特に血中コレステロールを低下させる薬剤であればよく、例えば、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロバスタチン、セリバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン等が挙げられ、特に、プラバスタチン、アトルバスタチン等が好ましい。

【0010】

上記スタチン系化合物の薬学的に許容し得る塩としては、例えば無機または有機塩基との塩、無機または有機酸との塩、中性、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、ならびにアルミニウム、アンモニウム等との塩が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク

酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。中性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばグリシン、バリン、ロイシン等との塩が挙げられ、塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

【0011】

本発明に用いられる α -グルコシダーゼ阻害薬は、アミラーゼ、マルターゼ、 α -デキストリナーゼおよびスクラーゼ等の消化酵素を阻害し、澱粉やショ糖の消化および吸収を遅らせる作用を有する薬剤であればよく、例えば、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等が挙げられ、特に、ボグリボース、アカルボース等が好ましい。

【0012】

本発明の医薬は、メタボリックシンドローム (metabolic syndrome) の予防・治療剤として有用であるが、ここでメタボリックシンドロームとは、主に、糖代謝の異常、脂質代謝の異常、肥満および高血圧の4つの危険因子をもとに診断されるものであり、以下に提唱されている2つの診断基準のどちらか一方に当てはまるものであればよい。

(1) 米国の診断基準 (Adult Treatment Panel III; ATP III)

(a) 内臓肥満

ウエスト周囲径: 男性 > 102cm, 女性 > 88cm

(b) 高トリグリセリド血症

トリグリセリド $\geq 150\text{mg/dl}$

(c) 低HDLコレステロール血症

HDLコレステロール: 男性 < 40mg/dl, 女性 < 50mg/dl

(d) 高血圧

血圧 $\geq 130/85\text{mmHg}$

(e) 空腹時高血糖

空腹時血糖 $\geq 110\text{mg/dl}$

(a) ~ (e) のうち、3つ以上を満たす場合、メタボリックシンドロームと定義される。

(2) 世界保健機関の基準 (WHO)

(A) 2型糖尿病

(B) 糖代謝異常 (境界型)

(C) インスリン抵抗性 (グルコースクランプでインスリン感受性が下位25%以内)

(A) ~ (C) のうち、少なくとも1つを満たす。... (I)

(a) 高血圧

収縮期血圧 $\geq 160\text{mmHg}$ あるいは拡張期血圧 $\geq 90\text{mmHg}$

(b) 肥満

肥満度 ≥ 30 あるいはウエスト/ヒップ比: 男性 > 0.9, 女性 > 0.85

(c) 脂質代謝異常

トリグリセリド $\geq 150\text{mg/dl}$ あるいはHDLコレステロール: 男性 < 35mg/dl, 女性 < 39mg/dl

(d) 微量アルブミン量

アルブミン排泄率 ≥ 20

(a) ~ (d) のうち、少なくとも2つを満たす。... (II)

(I) および (II) とともに満たす場合、メタボリックシンドロームと定義される。

【0013】

さらに、具体的に述べるならば、本発明の医薬は、例えば、糖尿病 (1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等)、糖尿病合併症 (網膜症、腎症、神経障害、大血管障害等)、糖尿病の食後過血糖症状、耐糖能不全 (IGT)、耐糖能不全から糖尿病への移行抑制剤、高

脂血症（高トリグリセライド血症、高コレステロール血症、低HDL血症等）、高血圧症、高インスリン血症、冠動脈および脳血管障害、高アンモニウム血症、肥満、骨代謝障害（骨減少症、骨粗しょう症等）、脂肪肝、肝炎、ダンピング症候群および糖原病の予防・治療剤として用いることもできる。

【0014】

本発明の、フィブラート系化合物またはスタチン系化合物と α -グルコシダーゼ阻害薬の組み合わせとしては、フィブラート系化合物またはスタチン系化合物および α -グルコシダーゼ阻害薬からそれぞれ選択される一種または二種以上の薬剤とを組み合わせたものであればよく、例えば、フィブラート系化合物と α -グルコシダーゼ阻害薬、スタチン系化合物と α -グルコシダーゼ阻害薬、フィブラート系化合物およびスタチン系化合物と α -グルコシダーゼ阻害薬等の組み合わせ等の各種の組み合わせが可能であるが、特にフェノフィブラートまたはベザフィブラートとボグリボース、フェノフィブラートまたはベザフィブラートとアカルボース、プラバスタチンまたはアトルバスタチンとボグリボース、プラバスタチンまたはアトルバスタチンとアカルボース等の組み合わせが好ましいものとして採用される。

【0015】

本発明の、フィブラート系化合物またはスタチン系化合物と α -グルコシダーゼ阻害薬を組み合わせる医薬は、これらの有効成分を別々にあるいは同時に、生理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合し、医薬組成物として経口または非経口的に投与することができる。このとき有効成分を別々に製剤化した場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化したものを、別々に、同時に、または時間差をおいて同一対象に投与してもよい。上記医薬組成物としては、経口剤として、例えば顆粒剤、散剤、錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられ、非経口剤として、例えば注射剤（皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤を含む）、外用剤（経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤、坐剤を含む）等が挙げられる。なお、当該経口剤には、公知の製剤成分を用いて、有効成分の体内での放出をコントロールした製剤（例：速放性製剤、徐放性製剤）も含まれる。これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。また、上記製剤においては、いずれの投与経路による場合も、公知の製剤添加物から選択された成分（以下「製剤成分」ということもある）を適宜使用することができる。具体的な公知の製剤添加物は、例えば、（1）医薬品添加物ハンドブック、丸善（株）、（1989）、（2）医薬品添加物事典、第1版、（株）薬事日報社（1994）、（3）医薬品添加物事典追補、第1版、（株）薬事日報社（1995）および（4）薬剤学、改訂第5版、（株）南江堂（1997）に記載されている成分の中から、投与経路および製剤用途に応じて適宜選択することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

【0016】

上記経口剤としては、有効成分に、例えば賦形剤（乳糖、白糖、デンプン、マンニトールを含む）、崩壊剤（炭酸カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウムを含む）、結合剤（ α 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースを含む）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）等を添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスクング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。ここにおいて、コーティング剤としては、例えばエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよびオイドラギット（メタアクリル酸・アクリル酸共重合体）等が用いられる。

【0017】

上記注射剤としては、有効成分を分散剤（ツイーン(Tween) 80、ポリエチレングリコ

ール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムを含む)、保存剤(メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールを含む)、等張化剤(塩化ナトリウム、グリセリン、ソルビトール、ブドウ糖、転化糖を含む)などと共に水性溶剤(蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液を含む)あるいは油性溶剤(オリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコール、マクロゴルド、トリカプリリンを含む)などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤(サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムを含む)、安定剤(ヒト血清アルブミンを含む)、無痛化剤(塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインを含む)等の添加物を用いてもよい。

【0018】

上記外用剤としては、有効成分を固状、半固状または液状の組成物とすることにより製造される。例えば、上記固状の組成物は、有効成分をそのまま、あるいは賦形剤(ラクトース、マンニトール、デンプン、微結晶セルロース、白糖を含む)、増粘剤(天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重体など)などを添加、混合して粉状とすることにより製造される。上記液状の組成物は、注射剤の場合とほとんど同様にして製造される。半固状の組成物は、水性または油性のゲル剤、あるいは軟骨状のものがよい。また、これらの組成物は、いずれもpH調節剤(炭酸、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムを含む)、防腐剤(パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウムを含む)などを含んでいてもよい。坐剤は、有効成分を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の組成物とすることにより製造される。該組成物に用いる油性基剤としては、例えば高級脂肪酸のグリセリド(カカオ脂、ウイテプゾル類を含む)、中級脂肪酸(ミグリオール類を含む)、あるいは植物油(ゴマ油、大豆油、綿実油を含む)等が挙げられる。水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール等が挙げられる。また、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体等が挙げられる。

【0019】

本発明の医薬は、すでに単独で医薬として使用されていることもあり、毒性も低く、その安全性も確立されており、哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等)に対し、安全に用いられる。本発明の医薬の投与量は、個々の薬剤における通常の投与量に準ずればよく、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法等により、適宜選択することができる。本発明におけるフィブラート系化合物およびスタチン系化合物ならびに α -グルコシダーゼ阻害薬は、それぞれ臨床上用いられる用量を基準として適宜選択することができる。具体的には、このような臨床常用量またはそれ以下の量(例えば、当該常用量の2分の1ないし5分の1程度の用量)によって本発明の目的を達成することができる。例えば、成人1人当たり経口投与の場合の1日用量として、フィブラート系化合物では、20mg~400mg、スタチン系化合物では、0.5mg~50mgであり、また、 α -グルコシダーゼ阻害薬においては、例えば、ボグリボースでは、0.01~1mg、アカルボースでは、50~300mgの範囲で選択することができる。投与回数としては、一日1回ないし必要に応じて数回に分けるのが適当である。

【0020】

本発明の医薬製剤においては、各薬剤の配合比は、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、薬剤の必要量とその組み合わせ等により、適宜選択することができる。具体的には、上記の臨床使用量を勘案した配合比となるように所望の製剤を調製するのが好ましい。

本発明の医薬は、各薬剤の単独投与に比べてその増強効果を有する。例えば、糖尿病モデルのラットにおいて、2種の薬剤をそれぞれ単独投与した場合に比較し、本発明の医薬は、効果的に糖尿病時の血糖を低下させ、糖尿病および糖尿病性合併症等の予防あるいは治療に適用しうる。また、本発明の医薬は、各薬剤の単独投与の場合と比較した場合、少ない投与量で十分な効果が得られることから、 α -グルコシダーゼ阻害剤の有する副作用

、例えば、劇症肝炎等の肝機能障害、下痢、便秘等の消化器障害、貧血等を軽減することができる。

【実施例】

【0021】

次に、本発明を試験例および実施例をもってさらに詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

【0022】

実施例1 錠剤

フェノフィブラート	100.0mg
ボグリボース	0.2mg
ラクトース	69.2mg
微結晶セルロース	29.6mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0mg
総重量	200.0mg

実施例2 錠剤

プラバスタチン	10.0mg
ボグリボース	0.2mg
ラクトース	132.2mg
微結晶セルロース	56.6mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0mg
総重量	200.0mg

【0023】

試験例1 ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルにおけるフェノフィブラートとボグリボースとの併用効果

＜試験法＞

ストレプトゾトシン (STZ) 45mg/kgを生理食塩水に溶解し、ウィスター系雄性ラットに静脈内投与した。該処置の13日後に、採血し、血糖値、血清中総コレステロールおよび血中トリグリセリドを測定した。続いて、ボグリボース単体 (0.2mg/kg投与)、フェノフィブラート単体 (50mg/kg投与) および両者の併用投与 (投与量は同一) のそれぞれの群に分け、検体に経口的に連続投与した。ストレプトゾトシン投与の23～25日後に、検体から採血し、前記と同様の指標を測定し、比較・検討した。

＜結果＞

両薬剤を併用することにより、フェノフィブラートおよびボグリボースの単剤投与と比較して、各指標を有意に低下させた。同様の効果は、ベザフィブラートとボグリボースの組み合わせにおいても見られた。

【0024】

試験例2 ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルにおけるプラバスタチンとボグリボースとの併用効果

＜試験法＞

ストレプトゾトシン (STZ) 45mg/kgを生理食塩水に溶解し、ウィスター系雄性ラットに静脈内投与した。該処置の13日後に、採血し、血糖値、血清中総コレステロールおよび血中トリグリセリドを測定した。続いて、ボグリボース単体 (0.2mg/kg投与)、プラバスタチン単体 (10mg/kg投与) および両者の併用投与 (投与量は同一) のそれぞれの群に分け、検体に経口的に投与した。ストレプトゾトシン投与の23～25日後に、検体から採血し、前記と同様の指標を測定し、比較・検討した。

＜結果＞

両薬剤を併用することにより、プラバスタチンおよびボグリボースの単剤投与と比較して、各指標を有意に低下させた。

【0025】

以上のように、本発明の医薬は、それぞれの単独の薬物による作用を増強し、それぞれの薬物の投与量を低下させることが可能である。その結果、それぞれ単独で見られる薬物の副作用の発現を抑えることも可能である。

【産業上の利用可能性】

【0026】

本発明の医薬は、 α -グルコシダーゼ阻害薬の単独投与より一層効果的に糖尿病時の血糖を低下させ、糖尿病および糖尿病性合併症等の予防あるいは治療に適用しうる。また、本発明の医薬は、各薬剤の単独投与の場合と比較した場合、通常の投与量もしくは少ない投与量で十分な効果が得られることから、薬剤の有する副作用を軽減することができる。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】メタボリックシンドローム、高脂血症、糖尿病および糖尿病合併症等の予防・治療効果に優れ、かつ副作用の少ない医薬を提供する。

【解決手段】活性成分として、フィブレート系化合物またはスタチン系化合物から選択される高脂血症治療剤と α -グルコシダーゼ阻害薬とを組み合わせる医薬。

【選択図】なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 4 - 0 3 2 3 2 9
受付番号	5 0 4 0 0 2 0 9 5 9 2
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 6 年 2 月 1 0 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成16年 2月 9日

特願 2 0 0 4 - 0 3 2 3 2 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 1 0 5 1 2 1]

1. 変更年月日

2 0 0 0 年 7 月 2 7 日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都羽村市栄町三丁目 4 番地 3

氏 名

グレラン製薬株式会社